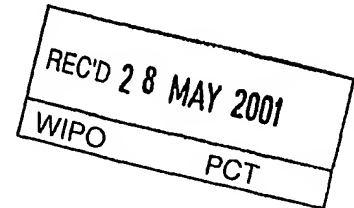


**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 199 38 421.5

**Anmeldetag:** 13. August 1999

**Anmelder/Inhaber:** Genescosmetics Rights & Licenses Company Ltd.,  
Vaduz/LI

**Bezeichnung:** Substanzen und Mittel zur positiven Beeinflussung  
von Kollagen

**IPC:** A 61 K 45/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 19. Januar 2001  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED  
BUT NOT IN COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Hoß

# TIEDTKE — BÜHLING — KINNE & PARTNER (GbR)



Tiedtke - Bühling - Kinne, POB 20 19 18, D - 80019 München

Patentanwälte / Vertreter beim EPA \*

Dipl.-Ing. Harro Tiedtke \*  
Dipl.-Chem. Gerhard Bühling \*  
Dipl.-Ing. Reinhard Kinne \*  
Dipl.-Ing. Hans-Bernd Pellmann \*  
Dipl.-Ing. Klaus Grams \*  
Dipl.-Biol. Dr. Annette Link  
Dipl.-Ing. Aurel Vollnhals \*  
Dipl.-Ing. Thomas J.A. Leson \*  
Dipl.-Ing. Hans-Ludwig Trösch \*  
Dipl.-Ing. Dr. Georgi Chivarov \*  
Dipl.-Ing. Matthias Grill \*  
Dipl.-Ing. Alexander Kühn \*  
Dipl.-Chem. Dr. Andreas Oser \*  
Dipl.-Ing. Rainer Böckelen \*

Bavariaring 4, D-80336 München

13. August 1999  
DE 23764 / case AS/EA

GENESISCOSMETICS RIGHTS & LICENSES COMPANY LTD.

9490 Vaduz, Lichtenstein

„Substanzen und Mittel zur positiven Beeinflussung von  
Kollagen“

Telefon: 089 - 544690  
Telefax(G3): 089 - 532611  
Telefax(G4): 089 - 5329095

Deutsche Bank (München) Kto. 288 1080 (BLZ 700 700 10)  
Dresdner Bank (München) Kto. 3939 844 (BLZ 700 800 00)  
Postbank (München) Kto. 670 - 43 - 804 (BLZ 700 100 80)  
Dai-ichi-Kangyo Bank (München) Kto. 51 042 (BLZ 700 207 00)

### Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft den Einsatz von Substanzen und Mitteln zur positiven Beeinflussung des Kollagens, und  
5 zwar nicht systemisch sondern lokal in Kollagen-haltigen Körperpartien - wie Sehnen, Fascien, Bänder, Knorpel, Knochen, Zahnbein, insbesondere lokal in der Haut. "Positive Beeinflussung" im Sinne der Erfindung bedeutet vor allem eine Stabilisierung, Vermehrung und/oder Restaurierung des  
10 Kollagens bzw. der Kollagenfasern. Obgleich nicht darauf beschränkt, wird die Erfindung hauptsächlich in Bezug auf die positive Beeinflussung des Kollagens in der Haut (Kutis) beschrieben, in der das Kollagen ein Hauptbestandteil des Koriums und der Epidermis ist. Neben der Behandlung Kollagen-  
15 assoziierter Probleme anderer stark Kollagen-haltigen Körperpartien ist die Erfindung insbesondere auf die kosmetische Behandlung unerwünschter Phänomene in der Kutis, z. B. Erschlaffen der Oberhaut oder Überdehnung der Haut, anwendbar; wie die Behandlung von Falten, Schwangerschafts-  
20 streifen oder Straffung der Oberhaut, vor allem im Gesicht und an den Oberarmen.

Als gängige Lehrmeinung gilt, daß die Haut ein Östrogen-abhängiges Organ ist, dessen Kollagengehalt in der Menopause  
25 abnimmt. Das Kollagen der Haut ist im wesentlichen vom Typ I. So fanden M.L. Barklink et al. ("J. Appl. Physiol." 1993, 74(2), S. 727-732) heraus, daß die Knochenmasse und der Haut-Kollagengehalt mit zunehmendem Alter abnehmen. Es wurde festgestellt, daß ein Zusammenhang besteht zwischen dem  
30 verminderten Kollagengehalt der Haut und der Verminderung des Östrogen-Spiegels im Blut, die mit zunehmendem Alter in der Menopause einhergeht. D. Gruber et al. ("Klin. Wochenschrift" (Wien) 1995, 107, S. 622-625) berichten, daß die Östrogen-abhängige, postmenopausale Verminderung im Kollagengewebe  
35 mittels Ultraschall beurteilt werden kann und nehmen an, daß eine erfolgreiche Therapie durch Optimierung der Dosen einer

Östrogenersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT) möglich ist. Auch andere Experten (s. z.B. "Therapie" 1996, 51, S. 67-70; und "Dermatology" 1996, 193, S. 289-294) versuchen, der insbesondere postmenopausal auftretenden  
5 Alterung der Haut mit einer HRT zu begegnen.

Jedoch gab es keine Bestätigung dafür, daß Östrogene den Kollagengehalt der Haut vermehren können. So führen Östradiol-Implantate zu einer deutlichen Verminderung der  
10 unreifen "Crosslinks" Hydroxylysinorleuzin (Holland 1994). Der prozentuale Kollagengehalt und der Anteil an reifen "Crosslinks" (Histidinohydroxylysinorleuzin) der Haut verändert sich nicht.

15 Die HRT (hormone replacement therapy) verändert weder Menge noch Syntheserate des Kollagens der Haut (Haapasaari 1997). Vereinzelt wird gefunden, daß der relative Anteil des Kollagens vom Typ III nach Östrogengabe zunehmen soll (Savvas 1993, Schmidt 1996).

20 Aufgabe der Erfindung ist es, das Kollagen in den betreffenden, stark Kollagen-haltigen Körperteilen positiv zu beeinflussen, um somit zu einer Stabilisierung, Vermehrung und/oder Restaurierung des Kollagens beizutragen. Mit der Erfindung soll insbesondere eine Möglichkeit geschaffen werden, alterungsbedingte negative Erscheinungen der Haut wie Falten oder Hautstreifen kosmetisch zu behandeln und positiv zu beeinflussen.

30 Die Aufgabe wird durch den Einsatz einer Substanz oder einer diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung gelöst, wobei die Substanz lokal zu applizieren ist und die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt, wodurch das Kollagen in den lokal behandelten, Kollagen-haltigen Körperteilen  
35 stabilisiert, vermehrt und/oder restauriert wird.

Es wurde überraschend festgestellt, daß nach Einwirkung der genannten Substanz bzw. der diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung ein positiver Einfluß auf das Kollagen, insbesondere den Gehalt an Kollagenfasern, in der Haut ausgeübt wird, so daß die Haut fester wird. Anhand von Biopsien wurde festgestellt, daß der Anteil an Kollagenfasern zunahm. Es wird angenommen, daß - im fundamentalen Kontrast zum natürlichen, systemischen Einfluß über den Östrogen-Spiegel im Blut sowie im Gegensatz zur bekannten Östrogenersatztherapie (HRT) - ein günstiger Einfluß auf das Kollagen an Ort und Stelle erzielt werden kann, wenn durch die erfindungsgemäße Applikation die lokale extragonadale Östrogenbildung und/oder die lokale Wirkung der Östrogene durch den Einsatz der speziellen Substanz bzw. der diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung gehemmt wird.

Bei der Behandlung von Kollagenmangelerscheinungen der Oberhaut, wie z.B. Erschlaffung der Oberhaut, Faltenbildung und Überdehnungsstreifen, wurde festgestellt, daß der positive Einfluß auf das Kollagen lokal in der Kutis ausgeübt wird, also in Epidermis und Korium.

Ein Teil der Substanzen und deren Fähigkeit zur Behandlung von gestörtem Unterhaut-Bindefettgewebe wie der Cellulite bzw. deren Einsatz zur Straffung und/oder Verkleinerung von Fettzellen-haltigen Körperpartien sind bereits aus der WO-A 97/36570 bzw. der WO-A 99/17712 bekannt. Jedoch spielen sich die dort beschriebenen Phänomene in dem Unterhaut-Bindefettgewebe der Subkutis ab, während die Erfindung auf die besonders kollagenhaltigen Elemente des Körpers, nämlich der Kutis (Epidermis und Korium), sowie anderer stark Kollagen-haltiger Teile wie Sehnen, Fascien, Bänder, Knorpel, Knochen und dergleichen abzielt. Insbesondere finden sich in diesen Druckschriften keine Hinweise auf den überraschend gefundenen Zusammenhang zwischen einer Hemmung einerseits der Bildung und andererseits der Wirkung des lokalen Östrogens

und einem positiven, direkten Einfluß auf das Kollagen lokal in der Kutis, die sowohl anatomisch wie funktionell von der Subkutis verschieden ist.

5 Folglich ist gemäß der vorliegenden Erfindung eine vollständige Penetrierung der Haut funktionell bis in die Subkutis nicht erforderlich, um die beschriebenen Wirkungen in der Kutis selbst zu entfalten. Die erfindungsgemäße positive Beeinflussung des Kollagens erfolgt über den  
10 relativen Östrogenmangel direkt in der Epidermis und im Korium der Kutis. Denn die Kutis der Haut ist in der Lage, aus Androgenen Östrogene zu bilden (Bulun 1998), da sowohl Fibroblasten (Macdiarmid 1994, Toda 1994, Staib 1994, Jakob 1995, Isurugi 1996) als auch Keratinozyten (Hughes 1997) über  
15 das Enzym Aromatase verfügen. Zudem sind Epidermis und Korium Östrogen-abhängige Hautschichten, müssen also über Östrogenrezeptoren verfügen (Hughes 1997 (Keratinocyten), Dieudonne 1998 (Fibroblasten)). Da die Aromataseaktivität der Haut (besonders der weiblichen) konstitutiv ausgeprägt ist  
20 und Östrogene den Gehalt an Kollagenfasern vermindern, enthält die weibliche Haut konstitutiv nicht so viel Kollagenfasern wie die männliche Haut, die auch wesentlich dicker ist. Senkt man die lokale Östrogenkonzentration in der weiblichen Haut, kommt es zu einer Zunahme der  
25 Kollagenfasern. Da die Östrogenkonzentration der weiblichen Haut zu einem beträchtlichen Teil durch die lokale Aktivität der Aromatase bewirkt wird, wird eine Senkung der lokalen Östrogenkonzentration durch eine Hemmung der Aromataseaktivität in den Keratinozyten und den  
30 Hautfibroblasten erreicht. Die Hemmung der Haut-Aromatase führt also zu einer Zunahme der Kollagenfasern, speziell solche vom Typ I, und damit zur Zunahme von Dicke und Festigkeit der Haut. Diese Phänomene werden von den im Rahmen der Erfindung untersuchten Probandinnen nach etwa 4 Wochen  
35 Anwendungsdauer bemerkt und wurden experimentell nachgewiesen.

Unter dem Begriff "Östrogene" sind alle natürlichen, weiblichen Sexualhormone mit östrogener Wirkung zu verstehen, wie Östradiol, Östron und Östrol.

5 Als im Hinblick auf Östrogene bildungs- und/oder wirkungshemmende Substanzen kommen gemäß der vorliegenden Erfindung insbesondere zwei Klassen von Substanzen in Betracht, die im Folgenden näher beschrieben werden.

10 Einmal sind dies Anti-Östrogene, d.h. solche Substanzen, die Östrogenrezeptoren blockieren und somit als Antagonisten die Wirkung von Östrogen hemmen.

Ferner sind dies Substanzen, die lokal die extragonadale  
15 Östrogen-Bildung hemmen können. Hierfür kommen vor allem steroidale und nicht-steroidale Inhibitoren der (Cytochrom-p450)-Aromatase in Frage. Diese Aromatase stellt das zentrale Enzym dar, welches die chemische Umwandlung der aus der Nebenniere stammenden und über das Blut transportierten  
20 Vorläufer-Moleküle (wie Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion) in Östrogene katalysiert. Die Hemmung dieses Enzyms führt folglich zu einer lokalen *in situ*-Hemmung der Östrogen-Bildung. Aufgrund ihrer besonders vorteilhaften Wirkungsweise sind die Aromatase-Inhibitoren zum Einsatz bei  
25 der erfindungsgemäßen Verwendung bevorzugt.

Beispiele für Aromatase-Inhibitoren sind die Substanzen, 4-Hydroxyandrost-4-en-3,17-dion (Formestan<sup>TM</sup>), 6-Methylenandrostra-1,4-dien-3,17-dion (Exemestan<sup>TM</sup>), 10-(2-

30 Propynyl)estr-4-en-3,17-dion (MDL 18962) und 7 $\alpha$ -substituierte Androstendion-Derivate als Beispiele für steroidale Aromataseinhibitoren sowie Imidazol- und Triazol-Derivate als Beispiele für nicht-steroidale Aromataseinhibitoren, wie 6-[(4-Chlorophenyl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-methyl] 1-methyl-1H-  
35 benzotriazol (Vorazol<sup>TM</sup>), 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl

methyl)-1,3-phenylen]bis(2-methylpropionitril) (Arimidex<sup>TM</sup>),  
4-[1-(Cyanophenyl)-1-(1,2,4-triazolyl)methyl]benzonitril  
(Letrozol<sup>TM</sup>), {4-(5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo-[1,5a]-pyridin-  
5-yl) benzonitril Monohydrochlorid (Fadrozol<sup>TM</sup>) und

5 Pyridoglutethimid (Rogletimid<sup>TM</sup>).

Hinsichtlich der Bezeichnungen dieser Substanzen sowie deren  
Verfügbarkeit siehe beispielsweise "Rote Liste", Editio  
Cantor, Aulendorf (DE), (1985).

- 10 Solche Aromataseinhibitoren sind an sich bekannt als  
systemisch eingesetzte Wirkstoffe zur medizinisch-  
therapeutischen Behandlung von Brustkrebs. In diesem  
Zusammenhang wird verwiesen auf die Übersichtsartikel von  
A.M.H. Brodi in: "J. Steroid Biochem. Molec. Biol.", Vol. 49,  
15 No. 4-6, pp. 281-287 (1994), sowie P. E. Goss und K.M.E.H.  
Gwyn in: "Journal of Clinical Oncology", Vol. 12, No. 11, pp.  
2460-2470 (1994). Zur Bestimmung der Aromatase-Inhibition und  
der nachfolgenden Östrogenreduzierung wird auf die in den  
genannten Übersichtsartikeln angegebenen, weiteren  
20 Literaturnachweise verwiesen, s. beispielsweise A.M.H. Brodi  
et al. in: "J. Steroid Biochem. Molec. Biol.", Vol. 7, pp.  
787-793 (1976), und D.A. Marsh et al. in: "J. Med. Chem.",  
Vol. 28, pp. 788-795 (1985).  
25 Spezielle Azolderivate und deren aromatasehemmende und  
antimycotische Wirkung werden ferner beschrieben in der EP-A-  
0 575 210.

- Es hat sich gezeigt, daß in Soja-Gycinen (INCI-Name nach dem  
Linné-System) Substanzen mit aromatasehemmenden Eigenschaften  
30 enthalten sind, und daß diese aus Soja-Glycinen stammenden  
Aromatase-Inhibitoren im Rahmen der vorliegenden Erfindung  
eingesetzt werden können. Diese aus Soja-Glycinen stammenden  
Aromataseinhibitoren können leicht erhalten werden durch  
Bereitstellung von "Glycine Soja" (Sojabohnenöl bzw. -extrakt  
35 oder Sojasterol) und anschließender Isolierung der Komponente



mit aromatasehemmender Wirkung über gängige Trennmethode, wie der Flüssigkeitschromatographie, insbesondere mittels der HPLC.

- 5 Es hat sich ferner herausgestellt, daß sich die Aromatase-Inhibitorwirkung der Soja-Glycine steigern läßt, wenn die Soja-Glycine oxidativ behandelt werden.

Die Darstellung dieser aus Soja-Glycinen stammenden, oxidierten Form erfolgt auf einfache Weise durch Oxidation  
10 der Soja-Glycine (Sojabohnenöl bzw. -extrakt oder Sojasterol) und anschließender Isolierung der Komponente mit aromatasehemmender Wirkung über gängige Trennmethode, wie der Flüssigkeitschromatographie, insbesondere mittels der HPLC.

- 15 Die Oxidation kann auf enzymatische Weise, zum Beispiel gemäß der von Y.Fujimoto et al. in: "J. Am. Chem. Soc.", Vol. 104, pp. 4718-4720 (1982) beschriebenen Methode, oder auf chemischem Wege, wie zum Beispiel gemäß der von P.Welzel in: "Tetrahedron", Vol. 41, No. 20, pp. 4509-4517 (1985),  
20 beschriebenen Methode.

Als Beispiele für Substanzen der Anti-Östrogenklasse sind insbesondere die nicht-steroidalen Östrogen-Antagonisten Tamoxifen (Z-2-[4-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy]-N,N-dimethylamin) und Aminoglutethimid (3-(4-Aminophenyl)-3-ethyl-2,6-piperidin-dion) sowie deren Analoga und Derivate, beispielsweise das 3-Hydroxytamoxifen, das 4-Hydroxytamoxifen sowie das 7  $\alpha$ -Alkyl-Sulfinyl-Tamoxifen-Analoga (ICI 182,780), zu erwähnen.

- 30 Hinsichtlich der Bezeichnungen dieser Substanzen sowie deren Verfügbarkeit siehe beispielsweise "Rote Liste", Editio Cantor, Aulendorf (DE), (1985).

Auch diese Anti-Östrogene sind bisher vornehmlich im Zusammenhang mit der systemisch therapeutischen Behandlung von  
35 Brustkrebs beschrieben worden.

Damit sich die Wirkmechanismen gegenseitig ergänzen und günstig beeinflussen können, wird gemäß einer bevorzugten Ausführungsform eine Zusammensetzung zur lokal topischen Applikation eingesetzt, welche ein oder mehrere Aromatase-Inhibitoren und ein oder mehrere Anti-Östrogene kombiniert umfaßt. Das bei der Kombination zu verwendende Mengenverhältnis ist dabei unkritisch und kann den jeweiligen Bedürfnissen angepaßt werden. So kann zum Beispiel jeweils die eine Substanzart oder die andere Substanzart überwiegen, je nachdem, welcher Wirkungsweg vorrangig angestrebt wird. Das gewichtsmäßige Mengenverhältnis von Aromatase-Inhibitor zu Anti-Östrogen liegt beispielsweise in einem Bereich von 90/10 bis 10/90, insbesondere in einem Bereich von 60/40 bis 40/60.

Für die positive Beeinflussung des Kollagens in der Kutis der Haut kann zur topischen Applikation der Substanz bzw. der Zusammensetzung eine hierfür geeignete Formulierung des zu verwendenden Stoffs gewählt werden, z.B. eine Salbe, eine Creme, ein Gel, eine Emulsion (Lotio), ein Puder, ein Öl usw.. Zu diesem Zweck umfaßt die Zusammensetzung Zusatzstoffe, die für die entsprechende Formulierung als Salbe, Creme, Gel, Emulsion, Puder oder Öl usw. üblich sind. Beschriebene sowie handelsübliche, herkömmliche Hautpflegemittel sind in den jeweiligen Formulierungen zum Einsatz in der vorliegenden Erfindung bestens geeignet. Als übliche Zusatzstoffe für solche Formulierungen dienen beispielsweise pflanzliche Öle wie Mandelöl, Olivenöl, Pfirsichkernöl, Erdnußöl, Ricinusöl u. dergl., Pflanzenextrakte, etherische Öle, Vitaminöle, Fette und fettähnliche Stoffe, Lipaide, Phosphatide, Kohlenwasserstoffe wie Paraffine, Vaseline, Lanolin, Wachse u. dergl., Detergentien, weitere Hautwirkstoffe wie Lecithin, Wollfettalkohole, Carotin u. dergl., Hautnährstoffe, Parfums, kosmetische Stoffe, Alkohole, Glycerol, Glykole, Harnstoff,

Talk, Konservierungsmittel, Sonnenschutzmittel, Farbstoffe wie Titanweiß und Zinkweiß, Antioxidantien usw.. Als Grundsatz dient im allgemeinen Wasser, so daß -  
üblicherweise unter Zusatz von Emulgatoren wie Fettalkohol-  
5 sulfate, Alkaliseifen, Lecitine, Triethanolamin u. dergl. -  
eine O/W- oder W/O-Emulsion erhalten wird.

Die Menge der Wirksubstanz zur Hemmung der Östrogenbildung bzw. -wirkung in solchen Formulierungen sind nicht kritisch  
10 und können dem jeweiligen Anwendungsfall angepaßt werden.  
Geeignet ist beispielsweise ein Wirkstoffgehalt in der gesamten Zusammensetzung von 0,0001 bis 10 Gewichtsprozent (Gew.%), vorzugsweise 0,001 bis 5 Gew.% und insbesondere 0,3 bis 2 Gew.%. Die weiteren, gegebenenfalls vorhandenen  
15 Zusatzstoffe können in den für die jeweiligen Formulierungen üblichen Mengen eingesetzt werden.

Aufgrund der überraschend gefundenen Möglichkeit der Stabilisierung, Vermehrung und/oder Restaurierung des  
20 Kollagens in der Kutis der Haut mittels der speziellen Substanzen ist die Erfindung aber nicht nur dort, sondern auch auf andere, besonders Kollagen-haltige Bestandteile des Körpers als lokale Zielorte der Applikation anwendbar, wie Knorpel, Sehnen, Bänder, Fascien, Zahnbein, Knochen und dergleichen. So kann die Substanz bzw. die diese Substanz  
25 enthaltende Zusammensetzung unterstützend eingesetzt werden bei chirurgischen Eingriffen in solche, stark Kollagen-haltige Körperbestandteile. Bevorzugt ist der Einsatz für kosmetische Zwecke, z. B. im Rahmen der Schönheitschirurgie.  
30 Die erfindungsgemäß einzusetzende Substanz bzw. Zusammensetzung ist aber auch geeignet als Alternative zu chirurgischen Maßnahmen, beispielsweise um Knorpelmasse zu fördern oder aufzubauen oder um Sehnen und Bänder zu stärken. Ein weiteres vorteilhaftes Anwendungsgebiet ist daher auch  
35 die Sportmedizin, wo es gilt, den durch sportliche

Beanspruchung verursachten Abnützungen oder gar Verletzungen von Sehnen, Bändern, Muskeln und Knorpeln entgegenzuwirken. Für solche Applikationen im Körper eignet sich zum Beispiel die Injektion von physiologisch verträglichen Lösungen oder  
5 Suspensionen, die eine oder mehrere der beschriebenen Substanzen enthalten, in oder an den gewünschten Zielort. Die Art der Trägerflüssigkeit und die übrigen Bestandteile richtet sich dann nach dem jeweiligen Applikationsort und sind dem Fachmann geläufig.

10

Die Erfindung wird nachfolgend anhand einiger Beispiele erläutert.

15

Beispiel 1) Augenfältchensalbe (25 ml)

	Cetylsterylalkohol	3,5 ml
	Natriumlaurylsulfat	0,75 ml
20	Dünflüssiges Paraffin	5,0 ml
	Weißes Vaseline	15,5 ml
	Oxidierter Sojaglycine mit Aromatasehemmwirkung	0,15 ml

25

1.1. 60 jähriger Mann mit stark ausgeprägter Fältchenbildung im Bereich der Augen, vor allem an Unter- und Oberlid:

Nach 10-wöchiger 1 x täglicher Behandlung Straffung im Bereich der Augenlider,  
30 annäherndes Verschwinden der Fältchen.

30

1.2. 50 jährige Frau mit starker Fältchenbildung um die Augen, Zustand nach Lifting vor 5 Jahren.

35

2 x tägliche Applikation von Beispiel 1):  
bereits nach 8-wöchiger Behandlung starke

5                      Straffung der Oberhaut im Bereich der  
Fältchenbildung um die Augen; nach 16 Wochen  
sind die Fältchen soweit verschwunden, daß die  
Frau angibt, daß sie nun besser aussehe als  
nach der Liftingprozedur.

Beispiel 2) Gesichtscreme (50 ml)

	Propylenglykol	12,5 ml
10	Isopropylmyristat	3,0 ml
	Sorbitanmonostearat	0,5 ml
	Polysorbat 80	1,0 ml
	Stearylalkohol	1,0 ml
	Cetylstearylalkohol	3,0 ml
15	Glycerolmonostearat	0,5 ml
	Oxidisierte Sojaglycine mit Aromatasehemmwirkung	0,25 ml
	Aqua dest.	ad 50,0 ml

20                      47-jährige Frau, starke Faltenbildung im  
unteren Gesichtsbereich, vor allem im Bereich  
von Wangen und Kinn:  
Nach 6-wöchiger 2 x täglicher Behandlung mit  
Beispiel 2 war eine Straffung der Falten-  
25                      bildung spür- und sichtbar; nach 12 Wochen  
waren nur noch leichte Fältchen sichtbar.

Beispiel 3) Oberarm-Cremelotion (100 ml)

30	Span 80	1,0 ml
	Span 60	5,0 ml
	Tween 60	9,0 ml
	Propylenglykol	15,0 ml
	Palmitinsäure	9,0 ml
35	Oxidisierte Sojaglycine mit Aromatasehemmwirkung	0,4 ml

Aqua dest. ad 100,0 ml

5 43-jährige Frau mit Oberhautfalten an den  
Oberarmen; 2 x tägliche Behandlung mit der  
Cremelotion: nach 4 Wochen deutliche Straffung  
spürbar; nach 8 Wochen deutliche Straffung  
spür- und sichtbar; nach 12 Wochen Falten-  
bildung stark reduziert; nach 16 Wochen  
Faltenbildung praktisch nicht mehr sichtbar.  
10 (Biospien Vor- und Nachbehandlung zeigen im  
mikroskopischen Bild die Zunahme kollagener  
Fasern in der Haut; Abb.1 vor Behandlung,  
Abb. 2 nach 16-wöchiger Behandlung)

15 Beispiel 4) Gel gegen Dehnungs- bzw. Schwangerschaftsstreifen  
(100 ml)

Mikrokristalline Cellulase 4,0 ml  
Polyethylenglykol 400 5,0 ml  
20 Cetylalkohol 10,0 ml  
Oxidisierte Sojaglycine mit  
Aromatasehemmwirkung 0,4 ml  
Aquadest ad 100,0 ml

25 4.1. 27-jährige Frau, zweifache Mutter, starke  
Schwangerschaftsstreifen im Bereich des  
Abdomens; 2 x tägliche Anwendung der Gel-Creme  
Befunde: nach 6 Wochen leichte Straffung  
fühlbar; nach 12 Wochen Schwangerschafts-  
30 streifen stark reduziert; nach 18 Wochen keine  
Schwangerschaftsstreifen mehr sichtbar.

35 4.2. 25-jährige Frau nach multiplen Diäten;  
Dehnungsstreifen in den Bereichen Oberschenkel  
und Gesäß. Befunde: nach 5 Wochen Rückgang der  
Dehnungsstreifen vor allem an den Ober-

5 schenkeln; bereits nach 10 Wochen Rückgang der  
Dehnungsstreifen an Gesäß und Oberschenkeln  
(fast) verschwunden; nach 15 Wochen alle  
Dehnungsstreifen praktisch nicht mehr  
sichtbar: Abb. 3 vor Behandlung, Abb. 4 nach  
10-wöchiger Behandlung.

10

Beispiel 5) Injektionsform zur intrafokalen Anwendung (1 ml)

15 15 mg 4-Hydroxi-Androstendion (Formestan)  
Hilfsstoffe: Benzylalkohol, Carmellose-Nd,  
Polysorbat, Natriumchlorid,  
Wasser

20 30-jährige Tennisspielerin (Bundesliga) mit  
starken Überdehnungserscheinungen in beiden  
Kniegelenken (Bänder und Sehnen), starke  
Schmerzen; Tennisspiel nur mit Bandagen beider-  
seits und unter Medikation mit nicht steroi-  
dalen anti-inflammatorischen Substanzen  
(NSAID) möglich. Injektion von Beispiel 5) in  
das Kniegelenk in 2-wöchigem Abstand über 10  
Wochen: nach der 3. Injektion (4 Wochen)  
bereits deutlich verminderter NSAID-Verbrauch;  
nach 10 Wochen praktisch schmerzfreies Spiel  
30 (ohne NSAID!), Gefühl einer Stabilisierung der  
Kniegelenke.



Tiedtke - Bühling - Kinne, POB 20 19 18, D - 80019 München

Patentanwälte / Vertreter beim EPA \*

Dipl.-Ing. Harro Tiedtke \*  
Dipl.-Chem. Gerhard Bühling \*  
Dipl.-Ing. Reinhard Kinne \*  
Dipl.-Ing. Hans-Bernd Pellmann \*  
Dipl.-Ing. Klaus Grams \*  
Dipl.-Biol. Dr. Annette Link  
Dipl.-Ing. Aurel Vollnhals \*  
Dipl.-Ing. Thomas J.A. Leson \*  
Dipl.-Ing. Hans-Ludwig Trösch \*  
Dipl.-Ing. Dr. Georgi Chivarov \*  
Dipl.-Ing. Matthias Grill \*  
Dipl.-Ing. Alexander Kühn \*  
Dipl.-Chem. Dr. Andreas Oser \*  
Dipl.-Ing. Rainer Böckelen \*

Bavariaring 4, D-80336 München

13. August 1999

DE 23764 / case AS/EA

PATENTANSPRÜCHE

15

1. Verwendung von Substanzen, die die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmen, oder einer dieser Substanzen enthaltenden Zusammensetzung, für lokale Applikationen zur Stabilisierung, zur Vermehrung und/oder zur Restaurierung von Kollagen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Substanz aus der aus Aromatase-Inhibitoren und Anti-Östrogenen bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Substanz ein Aromatase-Inhibitor ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Substanz aus Soja-Glycine stammt.

5. Verwendung nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Substanz aus Soja-Glycine oxidativ behandelt ist.

35

Telefon: 089 - 544690  
Telefax(G3): 089 - 532611  
Telefax(G4): 089 - 5329095

Deutsche Bank (München) Kto. 286 1060 (BLZ 700 700 10)  
Dresdner Bank (München) Kto. 3939 844 (BLZ 700 800 00)  
Postbank (München) Kto. 670 - 43 - 804 (BLZ 700 100 80)  
Dai-ichi-Kangyo Bank (München) Kto. 51 042 (BLZ 700 207 00)



6. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz in einer  
Zusammensetzung in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%,  
bezogen auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung, enthalten  
5 ist.

7. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung sowohl einen  
Aromatase-Inhibitor als auch ein Anti-Östrogen umfaßt.  
10

8. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, daß die lokale Applikation  
kosmetischen Zwecken dient.

15 9. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Stabilisierung, zur  
Vermehrung und/oder zur Restaurierung von Kollagen in der  
Haut dient.

20 10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß  
die Substanz in einer Zusammensetzung enthalten ist, die als  
Salbe, Creme, Gel, Öl oder Emulsion bzw. Lotio formuliert  
ist.

25 11. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch  
gekennzeichnet, daß Falten und/oder Streifen der Haut sowie  
Erschlaffen der Oberhaut kosmetisch behandelt werden.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch  
30 gekennzeichnet, daß sie zur Stabilisierung, zur Vermehrung  
und/oder zur Restaurierung von Kollagen in Sehnen, Fascien,  
Bändern, Knorpel, Knochen oder Zahnbein dient.

13. Verwendung einer Substanz und/oder Substanzen, die die  
35 Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt bzw.  
hemmen, oder einer diese Substanz oder dieser Substanzen

enthaltenden Zusammensetzung zur Herstellung eines Mittels zur Stabilisierung, zur Vermehrung und/oder zur Restaurierung von Kollagen.

- 5 14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß eine Substanz bzw. eine Zusammensetzung verwendet wird, wie sie in einem der Ansprüche 2 bis 7 definiert ist.

Tiedtke - Bühling - Kinne, POB 20 19 18, D - 80019 München

Patentanwälte / Vertreter beim EPA \*

Dipl.-Ing. Harro Tiedtke \*  
Dipl.-Chem. Gerhard Bühling \*  
Dipl.-Ing. Reinhard Kinne \*  
Dipl.-Ing. Hans-Bernd Pellmann \*  
Dipl.-Ing. Klaus Grams \*  
Dipl.-Biol. Dr. Annette Link  
Dipl.-Ing. Aurel Vollnhals \*  
Dipl.-Ing. Thomas J.A. Leson \*  
Dipl.-Ing. Hans-Ludwig Trösch \*  
Dipl.-Ing. Dr. Georgi Chivarov \*  
Dipl.-Ing. Matthias Grill \*  
Dipl.-Ing. Alexander Köhn \*  
Dipl.-Chem. Dr. Andreas Oser \*  
Dipl.-Ing. Rainer Böckelen \*  
Bavariaring 4, D-80336 München

13. August 1999  
DE 23764 / case AS/EA

#### ZUSAMMENFASSUNG

- 5 Die Erfindung beschreibt die Verwendung einer Substanz und/oder von Substanzen bzw. einer diese Substanz und/oder Substanzen enthaltenden Zusammensetzung, wobei diese Substanz und/oder diese Substanzen die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt bzw. hemmen, bei lokaler Applikation zur
- 10 Stabilisierung, zur Vermehrung und/oder zur Restaurierung von Kollagen.

Als geeignete Substanzen dienen insbesondere Aromatase-Inhibitoren und/oder Anti-Östrogene.

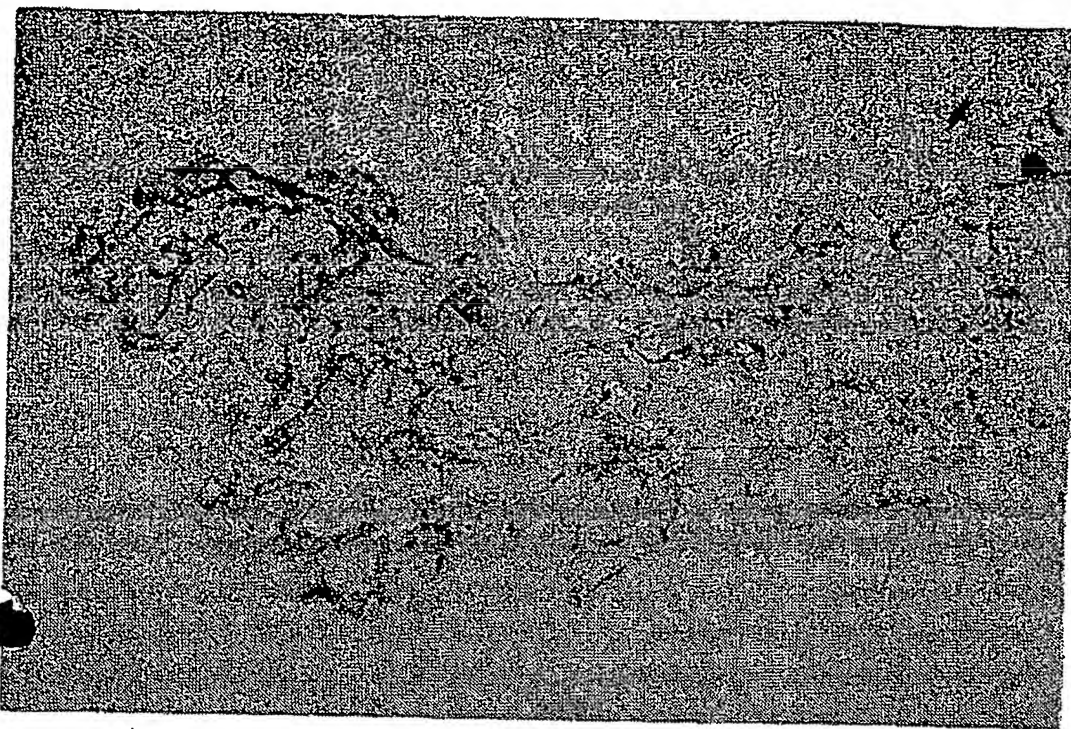


Abb. 1

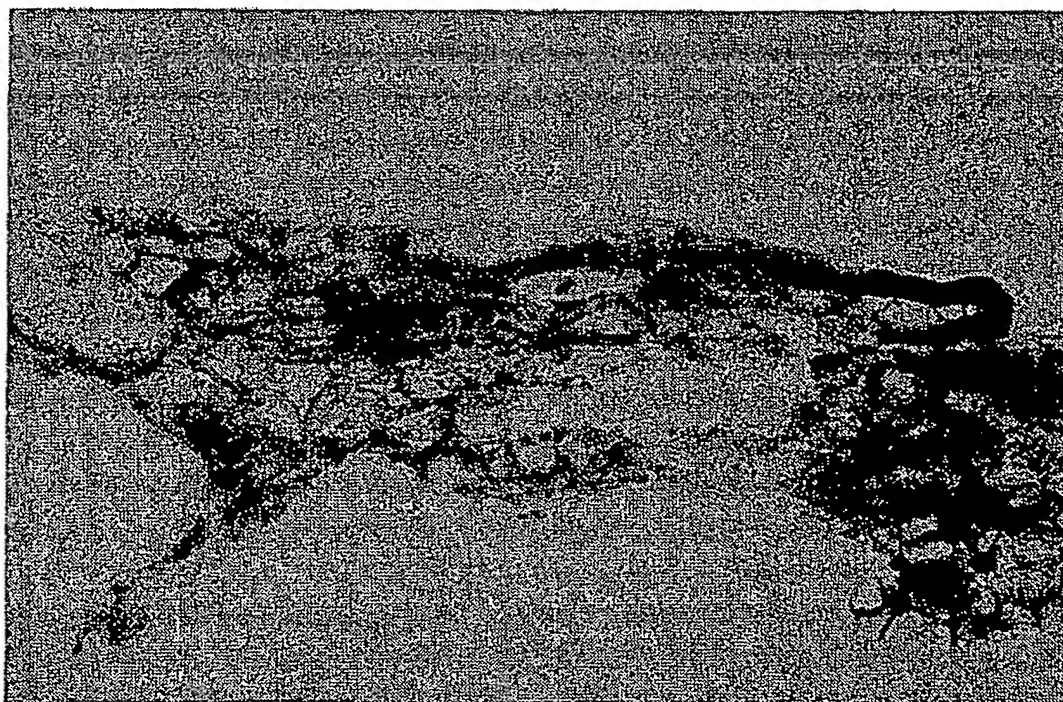


Abb. 2.

Abb. 3

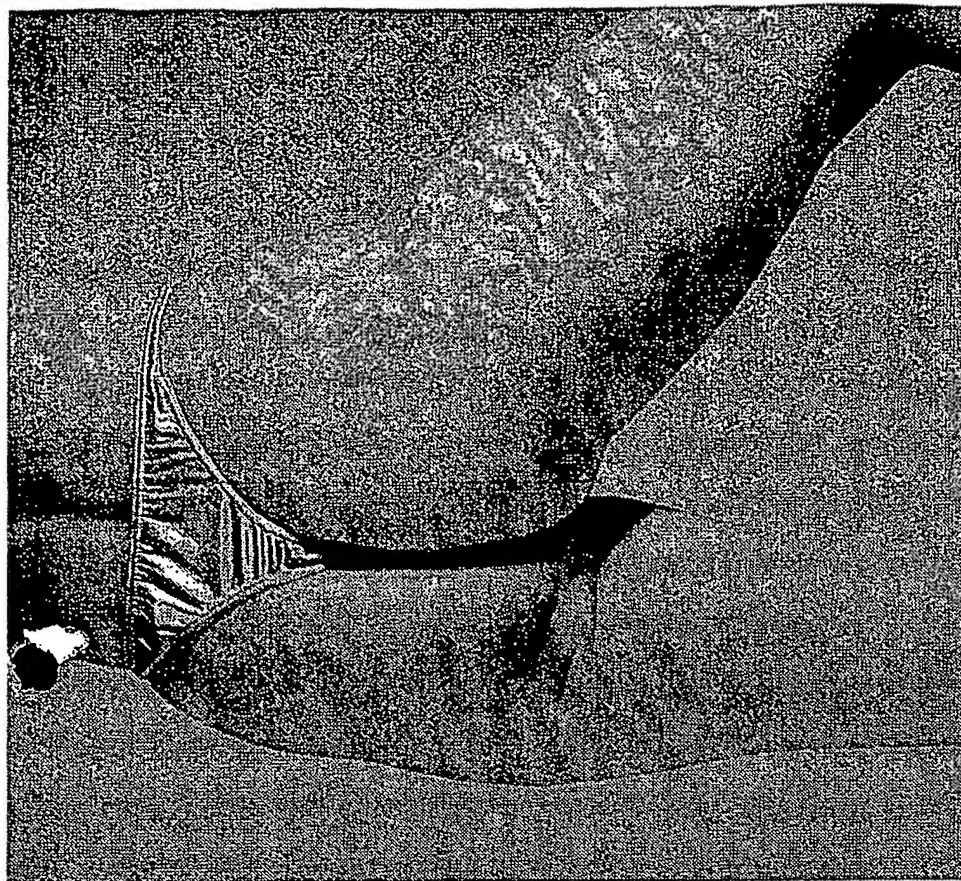


Abb. 4

